

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

⑤① Int. Cl. 3 = Int. Cl. 2

Int. Cl. 2:

B 01 D 13/04

A 61 M 31/00

①⑨ **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**



Behördeneigentum

DE 29 11 558 A 1

①①

Offenlegungsschrift **29 11 558**

②①

Aktenzeichen:

P 29 11 558.0

②②

Anmeldetag:

23. 3. 79

④③

Offenlegungstag:

25. 9. 80

③①

Unionspriorität:

③② ③③ ③①

⑤④

Bezeichnung:

Abgabevorrichtung für Flüssigkeiten

⑦①

Anmelder:

Alza Corp., Palo Alto, Calif. (V.St.A.)

⑦④

Vertreter:

Wuesthoff, F., Dr.-Ing.;
Pechmann, E. Frhr. von, Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Behrens, D., Dr.-Ing.;
Goetz, R., Dipl.-Ing. Dipl.-Wirtsch.-Ing.; Pat.-Anwälte, 8000 München

⑦②

Erfinder:

Michaels, Alan S., San Francisco, Calif. (V.St.A.)

DE 29 11 558 A 1

PATENTANWÄLTE
WUESTHOFF-v. PECHMANN-BEHRENS-GOETZ

PROFESSIONAL REPRESENTATIVES BEFORE THE EUROPEAN PATENT OFFICE
MANDATAIRES AGRÉÉS PRÈS L'OFFICE EUROPÉEN DES BREVETS

DR.-ING. FRANZ WUESTHOFF
DR. PHIL. FREDA WUESTHOFF (1927-1956)
DIPLO.-ING. GERHARD PULS (1952-1971)
DIPLO.-CHEM. DR. E. FREIHERR VON PECHMANN
DR.-ING. DIETER BEHRENS
DIPLO.-ING.; DIPLO.-WIRTSCH.-ING. RUPERT GOETZ

D-8000 MÜNCHEN 90
SCHWEIGERSTRASSE 2

TELEFON: (089) 66 20 51

TELEGRAMM: PROTECTPATENT

TELEX: 5 24 070

Anm.: Alza Corp.

Unser Zeichen: 1A-52 099

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Abgabevorrichtung für eine Flüssigkeit, umfassend eine äußere Hülle die starr ist und den Durchgang von Wasser erlaubt, einen zusammendrückbaren, für Flüssigkeit undurchlässigen, für Wasser undurchlässigen Behälter, in der Hülle, in dem sich die Flüssigkeit befindet und der eine Austrittsöffnung zur Abgabe der Flüssigkeit besitzt, sowie ein Mittel zwischen der Hülle und dem Behälter das dazu führt, daß Wasser in die Vorrichtung gezogen wird und einen Druck auf den Behälter ausübt, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel ein hydrophiles, in Wasser quellfähiges wasserunlösliches Polymer ist.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel in Form eines Laminats aus zwei Schichten vorliegt, wobei die eine Schicht aus dem hydrophilen wasserquellbaren, wasserunlöslichen Polymer und die andere Schicht aus einem wasserabsorbierenden nicht quellfähigen Material besteht.

3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das hydrophile, in Wasser quellfähige und in Wasser unlösliche Polymer Poly(hydroxy-

- 2 -

030039/0509

BAD ORIGINAL

- 2 -

alkyl-methacrylat), Poly(acrylamid), Poly(methacrylamid, ein Poly(elektrolyt)-Komplex, ein vernetztes Protein-Polymer, Poly(vinylalkohol) mit einem geringen Acetatgehalt oder mit Glyoxal, Formaldehyd oder Glutaraldehyd vernetzt, ein durch Bestrahlung vernetztes Poly(oxyäthylen), Poly(saccharid), mit Dialdehyd vernetzte Methylcellulose, ein Gemisch aus Agar und Natriumcarboxymethyl-cellulose, quellbare Stärke oder Poly(äthylenglykol-methacrylat) ist.

6224

030039/0509

2911558

PATENTANWALTE
WUESTHOFF-v. PECHMANN-BEHRENS-GOETZ

PROFESSIONAL REPRESENTATIVES BEFORE THE EUROPEAN PATENT OFFICE
MANDATAIRES AGRÉÉS PRÈS L'OFFICE EUROPÉEN DES BREVETS

DR.-ING. FRANZ WUESTHOFF
DR. PHIL. FREDR. WUESTHOFF (1927-1956)
DIPL.-ING. GERHARD PULS (1952-1971)
DIPL.-CHEM. DR. E. FREIHERR VON PECHMANN
DR.-ING. DIETER BEHRENS
DIPL.-ING.; DIPL.-WIRTSCH.-ING. RUPERT GOETZ

3.

D-8000 MÜNCHEN 90
SCHWEIGERSTRASSE 2

TELEFON: (089) 66 20 51

TELEGRAMM: PROTECTPATENT

TELEX: 524070

Unser Zeichen: 1A-52 099

P a t e n t a n m e l d u n g

Anmelder:

ALZA CORPORATION
950 Page Mill Road
Palo Alto, Calif. 94304
U.S.A.

Titel:

Abgabevorrichtung
für Flüssigkeiten

030039/0509

PATENTANWALTE
WUESTHOFF-v. PECHMANN-BEHRENS-GOETZ

PROFESSIONAL REPRESENTATIVES BEFORE THE EUROPEAN PATENT OFFICE
MANDATAIRES AGRÉÉS PRÈS L'OFFICE EUROPÉEN DES BREVETS

DL.-ING. FRANZ WUESTHOFF
DP. PHIL. FREDA WUESTHOFF (1927-1956)
DIPL.-ING. GERHARD PULS (1952-1971)
DIPL.-CHEM. DR. E. FREIHERR VON PECHMANN
DR.-ING. DIETER BEHRENS
DIPL.-ING.; DIPL.-WIRTSCH.-ING. RUPERT GOETZ

4.

D-8000 MÜNCHEN 90
SCHWEIGERSTRASSE 2

TELEFON: (089) 66 20 51
TELEGRAMM: PROTECTPATENT
TELEX: 524 070

Anm.: Alza Corp.
Unser Zeichen: 1A-52 099

B e s c h r e i b u n g

Die Erfindung betrifft eine Abgabevorrichtung für Flüssigkeiten wie Arzneimittellösungen, an eine wasserhaltige Umgebung und umfaßt eine äußere Hülle, die starr ist und den Durchgang von Wasser erlaubt. Einen bei Druck zusammenfallenden, für Flüssigkeit undurchlässigen, für Wasser undurchlässigen Behälter innerhalb der Hülle, der die Flüssigkeit enthält und eine Austrittsöffnung zur Abgabe der Flüssigkeit besitzt, sowie eine Schicht aus einem hydrophilen, in Wasser unlöslichen quellbaren Polymer zwischen der Hülle und dem Behälter, die bei der Anwendung aus der Umgebung Wasser adsorbiert, dadurch quillt und auf den Behälter Druck ausübt und dadurch die Flüssigkeit über die Austrittsöffnung aus dem Behälter herausdrückt.

Die Erfindung ist eine Abwandlung der osmotisch wirksamen Abgabevorrichtung, entsprechend der DE-OS 26 44 267.

- 2 - 5

Die dort als "Minipumpe" beschriebene Abgabevorrichtung ist der erfindungsgemäßen am ähnlichsten. Die Minipumpe ist eine durch Osmose wirksame Abgabevorrichtung, deren Größe sie besonders geeignet macht zur Verabreichung von Arzneimitteln an Tiere und Menschen. Die grundlegenden Bestandteile sind ein innerer bei Druck zusammenfallender (flexibler) Beutel oder Behälter, der das Arzneimittel enthält, eine dazwischen liegende Schicht aus einem osmotisch wirksamen löslichen bzw. gelösten Mittel, wie einem anorganischen Salz, die den Beutel umschließt und eine äußere formbeständige Membran oder Hülle, die für Wasser durchlässig ist und die sowohl die Schicht aus dem osmotisch wirksamen gelösten Stoff als auch den Beutel umschließt und eine Füll- bzw. Abgabeöffnung, die mit dem Inneren des Beutels in Verbindung steht.

Bei der Anwendung wird der Beutel über die Füll- bzw. Abgabeöffnung gefüllt und in eine wässrige Umgebung, wie eine Körperhöhle oder in Körpergewebe, gebracht. Wasser wird aus der Umgebung durch den osmotisch wirksamen Stoff durch die Membran in den Raum zwischen dem inneren Beutel und der Membran gesaugt. Da der Beutel bei Druck zusammenfällt und die Membran starr ist, preßt das eingesaugte Wasser den inneren Beutel zusammen, wodurch Arzneimittel durch die Füll- bzw. Abgabeöffnung herausgedrückt wird.

Die erfindungsgemäße Abgabevorrichtung wirkt im Gegensatz zu der oben angegebenen nicht durch Osmose. Statt dessen wird das Arzneimittel aufgrund einer Quellreaktion abgegeben, die zwischen dem inneren Beutel und der äußeren Membran stattfindet.

Die vorliegende Erfindung betrifft daher eine Abgabevorrichtung für Flüssigkeiten, umfassend eine formbeständige äußere Hülle, die den Durchgang von Wasser erlaubt,

030039/0509

- 3 -

- 7 - 6.

einen zusammendrückbaren, für Flüssigkeit undurchlässigen, für Wasser undurchlässigen Behälter in der Hülle, der die abzugebende Flüssigkeit enthält, und eine Austrittsöffnung zur Abgabe der Flüssigkeit umfaßt, sowie ein Mittel zwischen der Hülle und dem Behälter, das dazu führt, daß Wasser in die Abgabevorrichtung gesaugt wird, wodurch ein Druck auf den inneren Behälter entsteht und das dadurch gekennzeichnet ist, daß das Mittel ein hydrophiles, in Wasser quellbares, wasserunlösliches Polymer umfaßt.

Die Erfindung wird durch die beiliegenden Zeichnungen näher erläutert. Dabei ist

- Fig. 1 eine vergrößerte Ansicht einer erfindungsgemäßen Abgabevorrichtung.
- Fig. 2 ein Schnitt durch die Abgabevorrichtung der Figur 1 entlang der Linien 2a und 2b und
- Fig. 3 ein Schnitt durch einen Teil der Abgabevorrichtung der Figur 1 entlang 3-3.

Die in den Zeichnungen dargestellte Abgabevorrichtung wird allgemein als 10 bezeichnet. Die Vorrichtung 10 besteht aus: einer äußeren, rohrförmigen Hülle 11, die an einem Ende 15 offen und an dem anderen Ende 16 geschlossen ist; einem zylindrischen Behälter 13, der sich innerhalb der Hülle 11 befindet und eine Füll- bzw. Abgabeöffnung 14 besitzt, die sich an dem offenen Ende 15 der Hülle 11 befindet, sowie einer Schicht 12 aus einem hydrophilen, in Wasser quellbaren aber unlöslichen Polymer zwischen der Innenseite der Hülle bzw. des Mantels 11 und dem Äußeren des Behälters 13.

Die Hülle 11 erlaubt aufgrund ihrer Struktur und/oder Zusammensetzung das Eindringen von Wasser aus der Umgebung in die Schicht 12. Zum Beispiel kann sie aus einem undurch-

- 4 - 7.

lässigen Material bestehen, das einige oder mehrere Öffnungen oder Poren besitzt, die es ermöglichen, daß das Wasser die Schicht 12 erreicht oder aus einem wasserdurchlässigen Material. Derartige Materialien sind bekannt. Die Hülle 11 muß ausreichend starr sein und zwar wieder durch ihre Struktur und/oder Zusammensetzung, um eine nennenswerte Ausdehnung der Schicht 12 nach außen während der Anwendung zu verhindern.

Der Behälter 13 besteht aus einem Material, das im wesentlichen für die abzugebende Flüssigkeit und für Wasser undurchlässig ist. Er muß als Reaktion auf einen auf ihn ausgeübten Druck zusammenfallen bzw. zusammendrückbar sein. Er besteht typischerweise aus einem elastomeren Polymer, wie cyclisiertem Kautschuk, Silicon-Kautschuk, synthetischem Isopren-Kautschuk, Butadien-Kautschuk, copolymere Styrol-Butadien-

Kautschukarten, Nitril-Kautschuk, Chloropren-Kautschuk, Äthylen-Propylen-Kautschuk und Butyl-Kautschuk.

Die Schicht 12 muß imstande sein, Wasser zu absorbieren und zu quellen, um ihr Volumen zu vergrößern, und zwar typischerweise um das 5- bis 50-fache. Sie muß daher eine quellfähige Struktur besitzen und im wesentlichen in Wasser unlöslich sein. Wünschenswerter Weise ist die Schicht 12 imstande, auf ein Volumen zu quellen, daß gleich oder größer ist als das Füllvolumen des Behälters 13, wodurch eine vollständige Entleerung der Flüssigkeit aus dem Behälter 13 sichergestellt wird. Beispiele für im Wasser quellbare hydrophile Polymere, die zur Herstellung der Schicht 12 angewandt werden können, sind unter anderem Poly(hydroxyalkyl-methacrylate); Poly(acrylamid); Poly(methacrylamid) und Derivate; Poly(N-vinyl-2-pyrrolidon); anionische und kationische Hydrogele; Poly(electrolyt)-

030039/0509

- 5 -

- 5-8 -

Komplexe; vernetzte Protein-Polymere; Poly(vinylalkohol) mit geringem Acetat-Rest und vernetzt/^{mit}Glyoxal, Formaldehyd oder Glutaraldehyd; durch Strahlung vernetztes Poly(oxyäthylen); Poly(saccharid); Methylcellulose vernetzt mit Dialdehyd; ein Gemisch aus Agar und Natrium-carboxymethyl-cellulose und quellfähige Stärke.

Um die Fähigkeit der Schicht 12, Wasser aufzusaugen bzw. zu absorbieren, zu erhöhen, kann sie als Laminat aus 2 Schichten gebildet werden, von denen eine aus dem oben beschriebenen in Wasser quellfähigen hydrophilen Polymer besteht und die andere aus einem Wasser absorbierenden, nicht quellfähigen Material wie faserigen oder porösen Materialien tierischer oder pflanzlicher Herkunft wie Wolle, Baumwolle, Stroh, Flachs, Papier und Schwamm. In ihrer Wirkung ähnliche synthetische Materialien können ebenfalls zur Herstellung der wasserabsorbierenden, nicht quellfähigen Schicht angewandt werden.

Die Vorrichtung 10 kann folgendermaßen angewandt werden: der Behälter 13 wird über die Öffnung 14 mit der abzugebenden Flüssigkeit gefüllt und in die gewünschte wasserhaltige Umgebung eingebracht. Zum Beispiel wird der Behälter 13, wenn die Vorrichtung dafür vorgesehen ist, Arzneimittel an Menschen oder Tiere abzugeben, mit dem reinen Arzneimittel gefüllt wenn dieses flüssig ist oder einer fließfähigen Lösung oder Suspension des Arzneimittels und dann an die gewünschte Körperstelle gebracht, z.B. durch Implantation oder Einsetzen in eine Körperhöhle. Wenn sich die Vorrichtung in einer derartigen Umgebung befindet, dringt Wasser durch die Hülle 11 und wird von der Schicht 12 absorbiert. Das absorbierte Wasser führt dazu, daß die Schicht 12 quillt, und da die Hülle 11 im wesentlichen starr ist, wird durch die Quellung ein Druck auf das Äußere des Behälters 13 ausgeübt, wodurch dieser zusammengepreßt wird. Dadurch

030039/0509

- 6 -

- 9 -

wird die Flüssigkeit aus dem Behälter 13 über die Öffnung 14 abgegeben. Die Freisetzungsgeschwindigkeit der Flüssigkeit aus der Vorrichtung 10 wird so bestimmt durch die Geschwindigkeit und das Ausmaß, in dem die Schicht 12 quillt.

Die Erfindung wird durch die folgenden nicht einschränkenden Beispiele näher erläutert. Soweit nicht anders angegeben sind unter Teilen und Prozentsen jeweils Gew.-Teile und Gew.-% zu verstehen.

Beispiel 1

Zunächst wurde aus einem elastomeren Styrol-Butadien-Copolymer durch Spritzguß bei 180°C und 75,5 bis 82,3 bar ein zylinderförmiger Behälter hergestellt mit einer Länge von 2,33 cm, einem Innendurchmesser von 3,81 mm und einem Außendurchmesser von 4,67 mm. Anschließend wurde ein Kern in den Behälter gesteckt und diese Anordnung in eine aus zwei Teilen bestehende Hohlform gegeben. Anschließend wurde ein Gemisch aus 30 Teilen Äthylenglykol-monomethacrylat, enthaltend 0,12 Teile Äthylenglykol dimethacrylat und 10 Teile einer 0,13 %igen wässrigen Lösung von Natriumdisulfat in wässrigem Äthanol in die Form gegeben. Das Gemisch wurde bei 30°C polymerisiert und nach 30 Minuten nach dem Erreichen von Raumtemperatur die Form entfernt.

Anschließend wurde eine 15 %ige Lösung von Celluloseacetat in Aceton (Acetylgehalt 39,8 %) hergestellt und die auf dem Kern gehaltenen, mit Hydrogel überzogenen Behälter zwanzigmal jeweils eine Minute lang in die Lösung getaucht, wobei dazwischen 15 Minuten getrocknet wurde. Nach diesem Tauchen wurden die Abgabevorrichtungen 15 Tage bei 60°C getrocknet. Bei diesem Verfahren erhält man eine 0,65 mm dicke Schicht aus Cellulose-acetat auf der Hydrogelschicht.

- 7 -

030039/0509

- 7- 10.

Beispiel 2

Das Verfahren des Beispiels 1 wurde wiederholt mit der Ausnahme, daß die Form zunächst mit einem Mittel, das ein vernetztes quellfähiges hydrophiles Polymer bildet, bestehend aus 30 Teilen Hydroxyäthylmethacrylat, 0,1 Teil Äthylendimethacrylat als Vernetzungsmittel und 8 Teilen einer 1 bis 2 %igen Lösung von Natriumpyrosulfat gefüllt wurde. Die Form wurde ungefähr 15 bis 25 Minuten auf ungefähr 30 bis 35°C erwärmt und dann 5 bis 10 Minuten auf 100°C. Dann wurde eine 0,65 mm dicke Celluloseacetat-Schicht mit einem Acetylgehalt von 32 % mit Hilfe einer Wurster-Sprühvorrichtung auf die Anordnung aufgesprüht.

6224

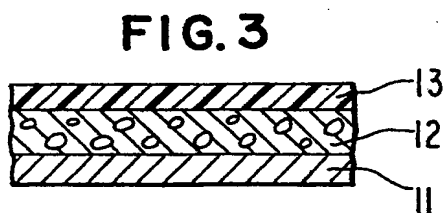
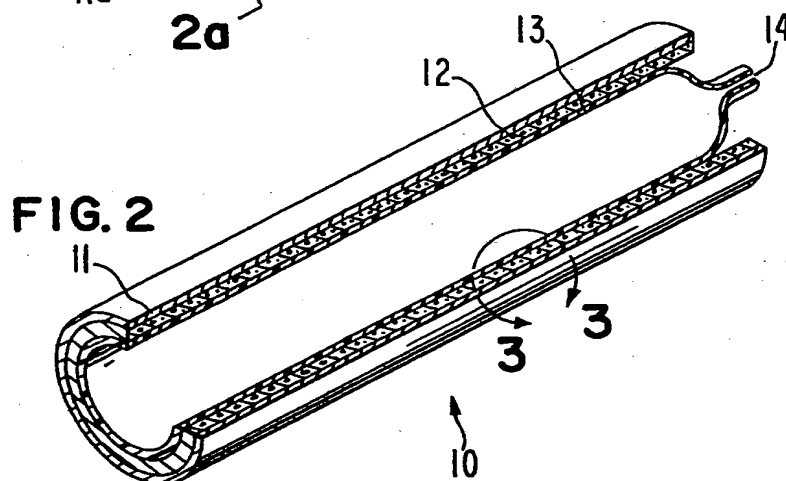
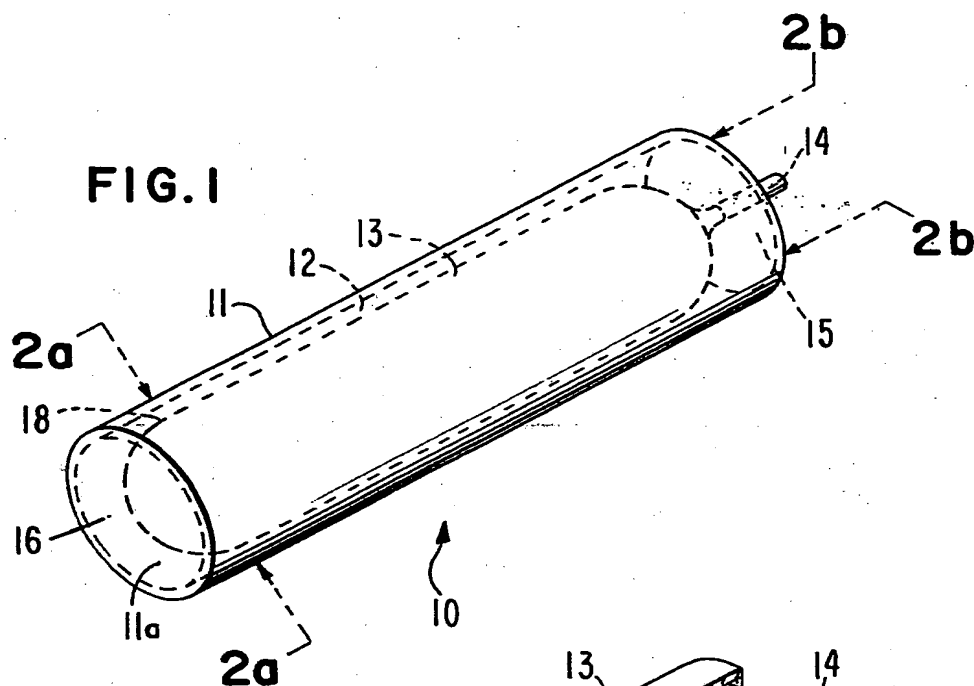
030039/0509

2911558

11.

Nummer:
Int. Cl.2:
Anmeldetag:
Offenlegungstag:

29 11 558
B 01 D 13/04
23. März 1979
25. September 1980



030039/0509